



(51) Internationale Patentklassifikation 6 :

C07D 401/12, A61K 31/415, 31/44,
31/445, 31/495, C07D 401/14, 405/14,
409/14, 417/14

A1

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02848

(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juli 1995 (19.07.95)

(30) Prioritätsdaten:

2302/94-6

20. Juli 1994 (20.07.94)

CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK
GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH
[DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US):
HANAUER, Guido; Hangweg 6, D-78465 Konstanz (DE).
SIMON, Wolfgang-Alexander; Schubertstrasse 17, D-78464
Konstanz (DE). ZIMMERMANN, Peter; Turnierstrasse
2a, D-78462 Konstanz (DE). OPFERKUCH, Wolfgang;
Schinkelstrasse 31, D-44801 Bochum (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOHL, Bernhard [DE/DE];
Zum Brühl 9, D-78465 Konstanz (DE). GRUNDLER, Ger-
hard [DE/DE]; Meersburger Strasse 4, D-78464 Konstanz
(DE). SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Sântisstrasse 7,
D-78464 Konstanz (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG
CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2,
D-78467 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU,
JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK,
UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

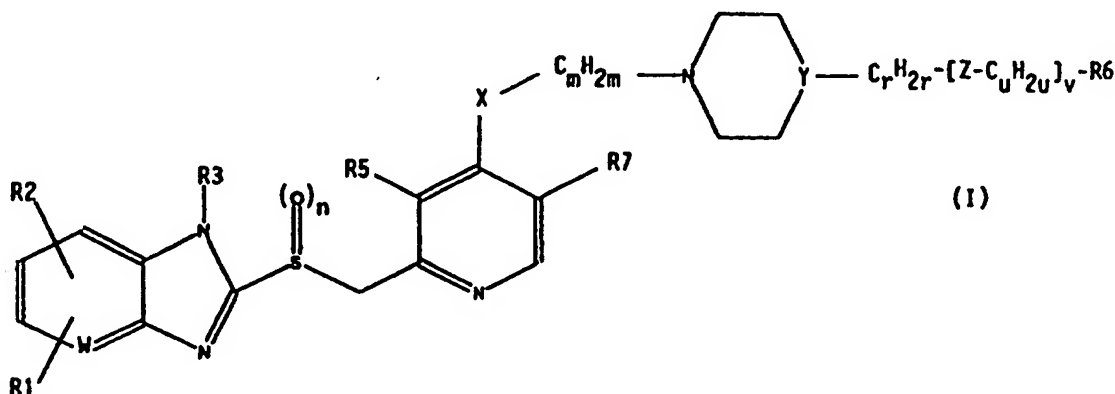
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: PIPERAZINE THIOPYRIDINES FOR CONTROLLING HELICOBACTER BACTERIA

(54) Bezeichnung: PIPERAZINTHIOPYRIDINE ZUR BEKÄMPFUNG VON HELICOBACTER-BAKTERIEN



(57) Abstract

Compounds having the formula (I), in which the substituents and symbols have the meanings given in the description, are useful for controlling helicobacter bacteria.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, eignen sich zur Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SK | Slowakei |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

PIPERAZINOTHIOPYRIDINE ZUR BEKÄMPFUNG VON HELICOBACTER-BAKTERIEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verbindungen, die in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden sollen.

Bekannter technischer Hintergrund

In der europäischen Patentanmeldung 150 586 werden 2-(Pyridylmethylthio- bzw. -sulfinyl)-benzimidazole offenbart, die im Pyridinteil des Moleküls in 4-Position unter anderem durch Alkylthio- oder Arylthioester substituiert sein können. Für die beschriebenen Verbindungen wird eine langanhaltende Magensäuresekretionshemmung angegeben. - In der internationalen Patentanmeldung W089/03830 ist beschrieben, daß sich dieselben, sowie weitere strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung der Osteoporose eignen sollen. - In der internationalen Patentanmeldung W092/12976 werden auf bestimmte Weise substituierte 2-(Pyridylmethylthio- bzw. -sulfinyl)-benzimidazole beschrieben, die gegen Helicobacter-Bakterien wirksam sein sollen und für die weiterhin offenbart ist, daß sie für die Verhütung und Behandlung einer ganzen Reihe von Erkrankungen des Magens geeignet sein sollen. - In der internationalen Patentanmeldung W093/24480 werden weitere auf bestimmte Weise substituierte 2-(Pyridylmethylthio- bzw. -sulfinyl)-benzimidazole beschrieben, die gegen Helicobacter-Bakterien wirksam sein sollen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I), worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
R2 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,

- R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, durch R4 substituiertes 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 2-4C-Alkenylcarbonyl, Halogen-1-4C-alkylcarbonyl, N(R14)R15-1-4C-alkylcarbonyl, Di-1-4C-alkylcarbonyl oder 1-4C-Alkylsulfonyl bedeutet,
- R4 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder -N(R14)R15 bedeutet,
- R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R6 einen durch R8 und R9 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiazolin, Isothiazol, Imidazol, Imidazolin, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Thiadiazol-1-oxid, Oxadiazol, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Triazin, Pyridon, Benzimidazol, Imidazopyridin, Benzthiazol und Benzoxazol,
- R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro, Guanidino, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, durch R10 substituiertes 1-4C-Alkyl oder -N(R11)R12 bedeutet,
- R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,
- R10 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder -N(R11)R12 bedeutet, wobei
- R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder -CO-R13 und
- R12 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
- R11 und R12 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
- R13 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R14 1-4C-Alkyl und
- R15 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
- R14 und R15 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
- W CH oder N bedeutet,
- X O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl oder S (Schwefel) bedeutet,
- Y N oder CH bedeutet,
- Z O (Sauerstoff), CO (Carbonyl), S (Schwefel) oder SO₂ bedeutet,
- m eine Zahl von 2 bis 5 bedeutet,
- n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- r eine Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

u eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet und

v die Zahl 0 oder 1 bedeutet

und ihre Salze,

wobei

R6 nicht die Bedeutung Benzol hat, wenn R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und v die Zahl 0 bedeutet,

r nicht die Zahl 0 bedeutet, wenn Y N und Z O, S oder SO₂ bedeutet,

Z nicht SO₂ bedeutet, wenn u die Zahl 0 und v die Zahl 1 bedeutet,

und wobei

R6 nicht einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z O, S oder SO₂, v die Zahl 1 und u die Zahl 0 bedeutet.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und insbesondere Fluor.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise sei der Acetylrest genannt.

2-4C-Alkenylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen 2-4C-Alkenylrest, beispielsweise einen Propenylrest oder einen Butenylrest enthält. Beispielsweise sei der Acryloylrest genannt.

Halogen-1-4C-alkylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen halogensubstituierten 1-4C-Alkylrest enthält. Beispielsweise sei der γ -Chlorbutyrylrest genannt.

N(R14)R15-1-4C-alkylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen durch -N(R14)R15 substituierten 1-4C-Alkylrest enthält. Beispielsweise sei der 3-Dimethylamino-propionylrest genannt.

Di-1-4C-alkylcarbamoyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen Di-1-4C-alkylaminorest enthält. Der Di-1-4C-alkylaminorest ist ein Aminorest, der durch zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien der Dimethylamino-, der Diethylamino- und der Di-isopropylaminorest genannt. Als Di-1-4C-alkylcarbamoylreste seien beispielsweise der Dimethylcarbamoyl- und der Diethylcarbamoylrest genannt.

1-4C-Alkylsulfonyl steht für einen Rest, der neben der Sulfonylgruppe (-SO₂-) einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise sei der Methylsulfonylrest genannt.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest genannt.

Als beispielhafte, durch R4 substituierte 1-4C-Alkylreste seien der 2-Methoxycarbonylethyl-, der 2-Ethoxycarbonylethyl-, der Methoxycarbonylmethyl-, der Carboxymethyl-, der 2-Hydroxyethyl-, der Methoxymethyl-, der 2-Methoxyethyl-, der Dimethylaminomethyl- und der 2-Dimethylaminoethylrest genannt.

Als Cyclen bzw. Bicyclen R6 seien beispielsweise genannt die Reste: Phenyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 3-Pyrrolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 4-Isloxazolyl, 5-Isloxazolyl, 2-Thiazolyl, 3-Isothiazolyl, 2-Imidazolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-4-yl, 1,2,5-Thiadiazol-4-yl, 1,2,5-Thiadiazol-4-yl-1-oxid, 1,2,4-Triazol-3-yl, Tetrazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl, 1,3,4-Triazin-2-yl, 2-Benzimidazolyl, 2-Imidazopyridyl, 2-Benzthiazolyl und 2-Benzoxazolyl.

Die Substituenten R8 und R9 können in den Cyclen bzw. Bicyclen R6 an jeder denkbaren Position angebunden sein. Als beispielhafte, durch R8 und R9 substituierte Reste R6 seien genannt: 4-Methylphenyl, 3-Dimethylaminomethyl-

phenyl, 3-Piperidinomethylphenyl, 3-Carboxymethylphenyl, 2-Dimethylamino-methyl-5-methyl-3-furyl, 1-Methylpyrrol-3-yl, 4,5-Dimethyl-oxazol-2-yl, 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl, 4,5-Dimethyl-thiazol-2-yl, 4-Methyl-5-carboxy-methyl-thiazol-2-yl, 1-Methyl-imidazol-2-yl, 1-Methyl-pyrazol-3-yl, 1-(2-Dimethylaminoethyl)-pyrazol-3-yl, 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1-Methyl-1,2,3-triazol-4-yl, 1-Methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 1-(2-Dimethylaminoethyl)-1,2,3-triazol-4-yl, 1-Methyl-tetrazol-5-yl, 1-(2-Dimethylaminoethyl)-tetrazol-5-yl, 1-Carboxymethyl-tetrazol-5-yl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1-(2-Hydroxyethyl)-tetrazol-5-yl, 2-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 3-Amino-1,2,4-triazol-5-yl, 4-Methyl-5-trifluormethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 4-Amino-pyrimidin-2-yl, 3-Methyl-2-furyl, 2-Methyl-3-furyl, 5-Methyl-2-furyl, 5-Ethyl-2-furyl, 3-Methoxy-2-furyl, 5-Dimethylaminomethyl-2-furyl, 5-N-Morpholinomethyl-2-furyl, 5-Methoxymethyl-2-furyl, 5-Hydroxymethyl-2-furyl, 5-N-Piperidino-methyl-2-furyl, 5-Chlor-2-furyl, 5-Fluor-2-furyl, 5-Methyl-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 3-Methyl-2-thienyl, 3-Amino-2-thienyl, 3-Guanidino-2-thienyl, 3-Methoxy-2-thienyl, 2-Methyl-3-thienyl, 5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl, 5-N-Morpholinomethyl-2-thienyl, 5-Methyl-2-pyrrolyl, 2,5-Dimethyl-1-pyrrolyl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 1-Methyl-2-pyrrolyl, 2-Amino-4-thiazolyl, 2-Methyl-4-thiazolyl, 2-Amino-5-methyl-4-thiazolyl, 4-Methyl-5-thiazolyl, 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl, 2-Guanidino-4-thiazolyl, 2-Formylamino-4-thiazolyl, 2-N-Morpholinomethyl-4-thiazolyl, 4-Methyl-5-oxazolyl, 3-Guanidino-1-pyrazolyl, 3-Guanidino-4-pyrazolyl, 2-Methyl-4-imidazolyl, 5-Methyl-4-imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazolyl, 2-Methyl-5-nitro-1-imidazolyl, 4,5-Dimethyl-2-imidazolyl, 4-Hydroxymethyl-5-methyl-1-imidazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 4-Methoxy-2-pyridinyl, 4-Methoxy-3-methyl-2-pyridinyl und 3,4-Dimethoxypyridinyl.

Als Reste $-C_mH_{2m}-$, $-C_rH_{2r}-$ und $-C_uH_{2u}-$ kommen geradkettige oder verzweigte Reste infrage. Beispielsweise seien genannt der Pentylen-, Isopentylen- (3-Methylbutylen-), Neopentylen- (2,2-Dimethylpropylen-), Butylen-, iso-Butylen-, sec.-Butylen-, tert.-Butylen-, Propylen-, Isopropylen-, Ethylen- und (für $-C_uH_{2u}-$ und $-C_rH_{2r}-$) der Methylenrest.

Als Reste $-C_mH_{2m}-$ sind bevorzugt der Ethylen- ($-CH_2CH_2-$), der Butylen- ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) und insbesondere der Propylenrest ($-CH_2CH_2CH_2-$) zu nennen.

Als Reste $-C_rH_{2r}-$ sind bevorzugt der Ethylen-, der Propylen- und der Methylenrest zu nennen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stellt r die Zahl 0 dar, so daß der Ausdruck $-C_rH_{2r}-$ verschwindet bzw. einen Bindungsstrich darstellt.

Als Reste $-C_uH_{2u}-$ sind bevorzugt der Methylen-, der Ethylen- und der Propylenrest zu nennen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stellt u die Zahl 0 dar, so daß der Ausdruck $-C_uH_{2u}-$ verschwindet bzw. einen Bindungsstrich darstellt und der Rest R6 direkt an die Gruppe Z gebunden ist.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht v für die Zahl 0, so daß der Ausdruck $-Z-C_uH_{2u}-$ verschwindet bzw. einen Bindungsstrich darstellt und der Rest R6 direkt an die Gruppe C_rH_{2r} gebunden ist.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0 bedeutet, alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphtoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 1 bedeutet und/oder für Verbindungen mit Carboxyrest kommen als Salze auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für basische Salze seien Lithium-, Natrium-, Kalium-,

Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I), worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
- R2 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, durch R4 substituiertes 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 2-4C-Alkenylcarbonyl, Halogen-1-4C-alkylcarbonyl, N(R14)R15-1-4C-alkylcarbonyl, Di-1-4C-alkylcarbonyl oder 1-4C-Alkylsulfonyl bedeutet,
- R4 -N(R14)R15 bedeutet,
- R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R6 einen durch R8 und R9 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyrimidin und Pyridon,
- R7 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro, Guanidino, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, durch R10 substituiertes 1-4C-Alkyl oder -N(R11)R12 bedeutet,
- R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy oder Fluor bedeutet,
- R10 Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder -N(R11)R12 bedeutet, wobei
- R11 1-4C-Alkyl und
- R12 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
- R11 und R12 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
- R14 1-4C-Alkyl und
- R15 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
- R14 und R15 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
- W CH oder N bedeutet,
- X O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl oder S (Schwefel) bedeutet,
- Y N oder CH bedeutet,
- Z O (Sauerstoff), CO (Carbonyl), S (Schwefel) oder SO₂ bedeutet,
- m eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet,

n die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet,
u eine Zahl von 0 bis 2 bedeutet und
v die Zahl 0 oder 1 bedeutet
und ihre Salze,
wobei

R6 nicht die Bedeutung Benzol hat, wenn R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und
v die Zahl 0 bedeutet,
r nicht die Zahl 0 bedeutet, wenn Y N und Z O, S oder SO₂ bedeutet,
Z nicht SO₂ bedeutet, wenn u die Zahl 0 und v die Zahl 1 bedeutet,
und wobei
R6 nicht einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus
bedeutet, wenn Z O, S oder SO₂, v die Zahl 1 und u die Zahl 0 bedeutet.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I (siehe
beigefügtes Formelblatt I), worin

R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
R2 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
R3 Wasserstoff, durch R4 substituiertes 1-4C-Alkyl, N(R14)R15-1-4C-alkyl-
carbonyl oder 1-4C-Alkylsulfonyl bedeutet,
R4 -N(R14)R15 bedeutet,
R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R6 einen durch R8 und R9 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der
ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen,
Thiazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyrimidin und Pyridon,
R7 Wasserstoff bedeutet,
R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro oder durch R10
substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,
R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder Fluor bedeutet,
R10 -N(R11)R12 bedeutet, wobei
R11 1-4C-Alkyl und
R12 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
R11 und R12 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide
gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
R14 1-4C-Alkyl und
R15 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei.

R14 und R15 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,

W CH oder N bedeutet,

X O (Sauerstoff) oder S (Schwefel) bedeutet,

Y N oder CH bedeutet,

Z O (Sauerstoff), CO (Carbonyl), S (Schwefel) oder SO₂ bedeutet,

m eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet,

n die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet,

u eine Zahl von 0 bis 2 bedeutet und

v die Zahl 0 oder 1 bedeutet

und ihre Salze,

wobei

R6 nicht die Bedeutung Benzol hat, wenn R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und v die Zahl 0 bedeutet,

r nicht die Zahl 0 bedeutet, wenn Y N und Z O, S oder SO₂ bedeutet,

Z nicht SO₂ bedeutet, wenn u die Zahl 0 und v die Zahl 1 bedeutet,

und wobei

R6 nicht einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z O, S oder SO₂, v die Zahl 1 und u die Zahl 0 bedeutet.

Beispielhafte Verbindungen sind solche der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I), worin

R1 Wasserstoff bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R5 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet;

R6 einen durch R8 und R9 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Pyridin und Pyrimidin,

R7 Wasserstoff bedeutet,

R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen oder durch R10 substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,

R9 Wasserstoff bedeutet,

R10 -N(R11)R12 bedeutet, wobei

R11 1-4C-Alkyl und

R12 1-4C-Alkyl bedeutet,
W CH bedeutet,
X S (Schwefel) bedeutet,
Y N oder CH bedeutet,
Z CO (Carbonyl) oder S (Schwefel) bedeutet,
m die Zahl 3 bedeutet,
n die Zahl 0 bedeutet,
r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet,
u die Zahl 0 bedeutet und
v die Zahl 0 oder 1 bedeutet
und ihre Salze,
wobei

R6 nicht die Bedeutung Benzol hat, wenn R5 1-4C-Alkyl und v die Zahl 0 bedeutet,
und wobei
r nicht die Zahl 0 bedeutet, wenn Y N und Z S bedeutet.

Eine Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung a) sind jene Verbindungen bzw. jene hervorzuhebenden, besonders hervorzuhebenden und beispielhaften Verbindungen der Formel I, worin v die Zahl 1 bedeutet, Z CO (Carbonyl) bedeutet, r die Zahl 0 bedeutet und u die Zahl 0 bedeutet.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung b) sind jene Verbindungen bzw. jene hervorzuhebenden, besonders hervorzuhebenden und beispielhaften Verbindungen der Formel I, worin v die Zahl 1 bedeutet, Z S (Schwefel) bedeutet, Y N bedeutet, r die Zahl 2 oder 3 bedeutet und u die Zahl 0 oder 1 bedeutet.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung c) sind jene Verbindungen bzw. jene hervorzuhebenden, besonders hervorzuhebenden und beispielhaften Verbindungen der Formel I, worin v die Zahl 0 bedeutet und r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet.

Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 1

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=2-Furyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 2

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=4-Methyl-5-thiazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 3

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=1-Methyl-5-tetrazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 4

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=4-Pyridinyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 5

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=1-Imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 3 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 3 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 3 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 3 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 3 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 3 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 3 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 3 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 3 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 6

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=5-Chlor-2-thienyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 7

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=2-Methyl-5-nitro-1-imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 3 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 3 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 3 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 3 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 3 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 3 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 3 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 3 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 3 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 8

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=2-Pyridin-3-carbonsäure und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 9

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=2-Thiazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 10

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=2-Imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 11

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=5-Nitro-1-imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 3 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 3 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 3 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 3 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 3 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 3 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 3 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 3 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 3 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 12

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=2-Pyridinyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 13

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=2-Pyrimidinyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 14

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=4-Methyl-3-triazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| <u>R1</u> | <u>R5</u> | <u>m</u> | <u>r</u> |
|-----------|------------------|----------|----------|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 15

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=2-Methyl-5-thiadiazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | CH ₃ | 2 | 0 |
| H | CH ₃ | 2 | 1 |
| H | CH ₃ | 2 | 2 |
| H | CH ₃ | 3 | 0 |
| H | CH ₃ | 3 | 1 |
| H | CH ₃ | 3 | 2 |
| H | CH ₃ | 4 | 0 |
| H | CH ₃ | 4 | 1 |
| H | CH ₃ | 4 | 2 |
| F | CH ₃ | 2 | 0 |
| F | CH ₃ | 2 | 1 |
| F | CH ₃ | 2 | 2 |
| F | CH ₃ | 3 | 0 |
| F | CH ₃ | 3 | 1 |
| F | CH ₃ | 3 | 2 |
| F | CH ₃ | 4 | 0 |
| F | CH ₃ | 4 | 1 |
| F | CH ₃ | 4 | 2 |
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 16 - Tabelle 30

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) wie definiert in den Tabellen 1 - 15, aber mit Y=CH anstelle von Y=N.

Tabelle 31

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=Phenyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |
| F | OCH ₃ | 2 | 0 |
| F | OCH ₃ | 2 | 1 |
| F | OCH ₃ | 2 | 2 |
| F | OCH ₃ | 3 | 0 |
| F | OCH ₃ | 3 | 1 |
| F | OCH ₃ | 3 | 2 |
| F | OCH ₃ | 4 | 0 |
| F | OCH ₃ | 4 | 1 |
| F | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 32

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=4-Fluorphenyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| <u>R1</u> | <u>R5</u> | <u>m</u> | <u>r</u> |
|-----------|------------------|----------|----------|
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |
| F | OCH ₃ | 2 | 0 |
| F | OCH ₃ | 2 | 1 |
| F | OCH ₃ | 2 | 2 |
| F | OCH ₃ | 3 | 0 |
| F | OCH ₃ | 3 | 1 |
| F | OCH ₃ | 3 | 2 |
| F | OCH ₃ | 4 | 0 |
| F | OCH ₃ | 4 | 1 |
| F | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 33

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=4-Methylphenyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |
| F | OCH ₃ | 2 | 0 |
| F | OCH ₃ | 2 | 1 |
| F | OCH ₃ | 2 | 2 |
| F | OCH ₃ | 3 | 0 |
| F | OCH ₃ | 3 | 1 |
| F | OCH ₃ | 3 | 2 |
| F | OCH ₃ | 4 | 0 |
| F | OCH ₃ | 4 | 1 |
| F | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabelle 34

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, Anbindung des Substituenten R1 in 5-Position am Benzimidazol, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, X=S, Y=N, v=0, R6=4-Methoxyphenyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R1 | R5 | m | r |
|----|------------------|---|---|
| H | OCH ₃ | 2 | 0 |
| H | OCH ₃ | 2 | 1 |
| H | OCH ₃ | 2 | 2 |
| H | OCH ₃ | 3 | 0 |
| H | OCH ₃ | 3 | 1 |
| H | OCH ₃ | 3 | 2 |
| H | OCH ₃ | 4 | 0 |
| H | OCH ₃ | 4 | 1 |
| H | OCH ₃ | 4 | 2 |
| F | OCH ₃ | 2 | 0 |
| F | OCH ₃ | 2 | 1 |
| F | OCH ₃ | 2 | 2 |
| F | OCH ₃ | 3 | 0 |
| F | OCH ₃ | 3 | 1 |
| F | OCH ₃ | 3 | 2 |
| F | OCH ₃ | 4 | 0 |
| F | OCH ₃ | 4 | 1 |
| F | OCH ₃ | 4 | 2 |

Tabellen 35 - 38

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) wie definiert in den Tabellen 31-34, aber mit Y=CH anstelle von Y=N.

Tabelle 39

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=Phenyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |

Tabelle 40

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=2-Furyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |

Tabelle 41

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=4-Fluorphenyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |

Tabelle 42

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=5-Chlor-2-thienyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |

Tabelle 43

Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügttes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=2-Methyl-5-nitro-1-imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 2 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 2 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 2 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 2 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 1 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 2 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 2 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 2 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 2 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 2 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 2 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 2 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 2 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 2 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 2 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 2 |

Tabelle 44

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=2-Pyridinyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |

Tabelle 45

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=1-Methyl-5-tetrazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |

Tabelle 46

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=4-Pyridinyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 1 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 0 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 0 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 0 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 1 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 1 |

Tabelle 47

Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt I) mit W=CH, R1=H, R2=H, R3=H, R7=H, n=0, v=1, X=S, R6=5-Nitro-1-imidazolyl und den folgenden weiteren Substituenten- und Symbolbedeutungen:

| R5 | Y | Z | m | r | u |
|------------------|----|----|---|---|---|
| CH ₃ | N | S | 2 | 2 | 2 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 2 | 2 |
| CH ₃ | N | S | 4 | 2 | 2 |
| CH ₃ | N | S | 2 | 3 | 2 |
| CH ₃ | N | S | 3 | 3 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 4 | 0 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 2 | 1 | 2 |
| CH ₃ | N | CO | 3 | i | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 4 | 2 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 2 |
| CH ₃ | CH | S | 3 | 3 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 4 | 0 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 2 | 1 | 2 |
| CH ₃ | CH | CO | 3 | 1 | 2 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 2 | 2 |
| OCH ₃ | N | S | 3 | 2 | 2 |
| OCH ₃ | N | S | 2 | 3 | 2 |
| OCH ₃ | N | CO | 2 | 0 | 2 |
| OCH ₃ | N | CO | 3 | 0 | 2 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 2 | 2 |
| OCH ₃ | CH | S | 3 | 2 | 2 |
| OCH ₃ | CH | S | 2 | 3 | 2 |
| OCH ₃ | CH | CO | 2 | 0 | 2 |
| OCH ₃ | CH | CO | 3 | 0 | 2 |

und die Salze der in den vorstehenden Tabellen aufgeführten Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Mercaptobenzimidazole der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt II), worin W, R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Picolinderivaten III (siehe beigefügtes Formelblatt II), worin R5, R6, R7, X, Y, Z, m, r, u und v die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt oder daß man
- b) Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt II), worin W, R1, R2, R3, R5, R7, X und m die oben angegebenen Bedeutungen haben, n, die Zahl 0 bedeutet und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt II), worin R6, Y, Z, r, u und v die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder daß man
- c) Verbindungen der Formel VI (siehe beiliegendes Formelblatt III), worin W, R1, R2, R3, R5, R7 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Hal ein Halogenatom darstellt, mit Verbindungen VII (siehe beigefügtes Formelblatt III), worin R6, X, Y, Z, m, r, u und v die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder daß man
- d) Benzimidazole der Formel VIII (siehe beiliegendes Formelblatt III), worin R1, R2, R3 und W die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Pyridinen der Formel IX (siehe beiliegendes Formelblatt III), worin R5, R6, R7, X, Y, Z, m, r, u und v die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und

(falls Verbindungen der Formel I mit $n=1$ oder 2 und/oder $Z=SO_2$ die gewünschten Endprodukte sind), daß man anschließend die erhaltenen Verbindungen mit $n=0$ und/oder $Z=S$ oxydiert, und/oder daß man erhaltene Verbindungen gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt und/oder daß

man erhaltene Salze gewünschtenfalls anschließend in die freien Verbindungen überführt.

Bei den vorstehend aufgeführten Umsetzungen können die Ausgangsverbindungen als solche oder gegebenenfalls in Form ihrer Salze eingesetzt werden.

Als geeignete Abgangsgruppen A seien beispielsweise Halogenatome, insbesondere Chlor, oder durch Veresterung (z.B. mit p-Toluolsulfonsäure) aktivierte Hydroxylgruppen genannt.

Die Umsetzung von II mit III erfolgt in geeigneten, vorzugsweise polaren protischen oder aprotischen Lösungsmitteln (wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Dimethylformamid oder Acetonitril) unter Zusatz oder unter Ausschluß von Wasser. Sie wird beispielsweise in Gegenwart eines Protonenakzeptors durchgeführt. Als solche eignen sich Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, oder tertiäre Amine, wie Pyridin, Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin. Alternativ kann die Umsetzung auch ohne Protonenakzeptor durchgeführt werden, wobei - je nach Art der Ausgangsverbindungen - gegebenenfalls zunächst die Säureadditionssalze in besonders reiner Form abgetrennt werden können. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0° und 150°C liegen, wobei in Gegenwart von Protonenakzeptoren Temperaturen zwischen 20° und 80°C und ohne Protonenakzeptoren zwischen 60° und 120°C - insbesondere die Siedetemperatur der verwendeten Lösungsmittel - bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 0,5 und 30 Stunden.

Die Umsetzung der Verbindungen IV mit den Verbindungen V erfolgt auf ähnliche Weise wie die Umsetzung der Verbindungen II mit den Verbindungen III, gewünschtenfalls unter Zusatz katalytischer Mengen Alkalijodid, z.B. Natriumjodid.

Die Umsetzung der Verbindungen VI mit den Verbindungen VII erfolgt auf an sich bekannte Weise, wie sie dem Fachmann für die Herstellung von Sulfiden aus Thiolen und halogenierten Aromaten bekannt ist. Das Halogenatom Hal ist bevorzugt ein Chloratom.

Die Umsetzung der Verbindungen VIII mit den Verbindungen IX erfolgt im Prinzip auf analoge Weise wie die Umsetzung der Verbindungen II mit den Verbindungen III.

Die Oxidation der Sulfide zu den Sulfoxiden bzw. Sulfonen erfolgt unter den Bedingungen, wie sie dem Fachmann für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden bzw. Sulfonen geläufig sind [siehe hierzu z.B. J. Drabowicz und M. Mikolajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89(1982) oder E. Block in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E. Part 1, S. 539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980]. Als Oxidationsmittel kommen alle für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden bzw. Sulfonen üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage, insbesondere Peroxysäuren, wie z.B. Peroxyessigsäure, Trifluorperoxyessigsäure, 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure, Peroxymaleinsäure, Magnesiummonoperoxiphthalat oder bevorzugt m-Chlorperoxybenzoesäure.

Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Reaktivität des Oxidationsmittels und Verdünnungsgrad) zwischen -70°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt jedoch zwischen -30° und +20°C. Als vorteilhaft hat sich auch die Oxidation mit Halogenen bzw. mit Hypohalogeniten (z.B. mit wäßriger Natriumhypochloritlösung) erwiesen, die zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0° und 50°C durchgeführt wird. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in inerten Lösungsmitteln, z.B. aromatischen oder chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Dichlormethan oder Chloroform, vorzugsweise in Estern oder Ethern, wie Essigsäureethylester, Essigsäureisopropylester oder Dioxan, oder in Alkoholen, vorzugsweise Isopropanol, durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Sulfoxide sind optisch aktive Verbindungen. Je nach Art der Substituenten können noch weitere Chiralitätszentren im Molekül sein. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die Enantiomeren und Diastereomeren als auch ihre Mischungen und Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden (siehe z.B. W092/08716).

Je nach Art des Substituenten R₆ werden die Sulfone (Z=SO₂) auch bei der Oxidation zu den Sulfoxiden n=1 bzw. Sulfonen n=2 erhalten. Im übrigen können die jeweiligen Sulfide bzw. Sulfoxide oder Sulfone durch Wahl geeigneter Ausgangsverbindungen bzw. durch Verwendung selektiver Oxidationsmittel hergestellt werden.

Die Verbindungen II sind z.B. aus W086/02646, EP 134 400, EP 127 763 oder W093/24480 bekannt. Die Verbindungen III können beispielsweise analog dazu, wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die zur Herstellung von III benötigten Ausgangsverbindungen können z.B. aus den entsprechenden Halogenverbindungen analog J. Med. Chem. 14 (1971) 349 hergestellt werden.

Die Verbindungen IV, V, VI, VII, VIII und IX sind ebenfalls bekannt oder sie können nach an sich bekannten Verfahren aus bekannten Ausgangsverbindungen auf analoge Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Verbindungen der Formel VI durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit zu Verbindungen der Formel III entsprechenden 4-Halogenpyridinen. Die Verbindungen IV erhält man beispielsweise (so wie auch in den nachfolgenden Beispielen näher beschrieben) durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit zu Verbindungen der Formel III entsprechenden 4-(ω-Halogenalkylthio)-pyridinen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Ausgangsverbindungen können auf analoge Weise wie in den Beispielen beschrieben hergestellt werden. Die Abkürzung RT steht für Raumtemperatur, h steht für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt, Zers. für Zersetzung.

Beispiele

1. 2-([3-Methyl-4-[3-[4-(2-pyrimidinyl)]-piperazin-1-yl]-propylthio-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol

2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol (3 mMol) werden mit N-(2-Pyrimidinyl)-piperazin (3,1 mMol), Kaliumcarbonat (15 mMol) und Natriumjodid (0,3 mMol) in Acetonitril (20 ml) 36 h bei 100°C gerührt. Man filtriert die anorganischen Salze, engt ein und kristallisiert durch Zugabe von Wasser. Man erhält die Titelverbindung; beiges Pulver; Schmp. 100-103°C; Ausb. 81 % d.Th.

2. 2-([3-Methyl-4-[3-[4-(2-pyridinyl)]-piperazin-1-yl]-propylthio-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol

Nach der im Beispiel 1) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung mit N-(2-Pyridinyl)-piperazin die Titelverbindung; Schmp. 79-82°C; Ausb. 75 % d.Th.

3. 2-([4-[3-[4-(5-Chlorthiophen-2-yl-methyl)]-piperazin-1-yl]-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]-thio)-1H-benzimidazol

Nach der im Beispiel 1) angegebenen Arbeitsweise erhält man mit N-(5-Chlorthiophen-1-yl-methyl)-piperazin, nach Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak) und nachfolgende Kristallisation aus Dichlormethan//Diisopropylether die Titelverbindung; Schmp. 125°C (Zersetzung); Ausb. 84 %.

4. 2-([3-Methyl-4-[3-[4-(2-pyridinylthiopropyl)]-piperazin-1-yl]-propylthio-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol

Nach der im Beispiel 1) und 3) angegebenen Arbeitsweise erhält man mit N-(2-Pyridinylthiopropyl)-piperazin die Titelverbindung; Schmp.: 116-118°C; Ausb. 29 %.

5. 2-([4-[3-[4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol

Nach der im Beispiel 1) und 3) angegebenen Arbeitsweise erhält man mit 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin die Titelverbindung; Schmp. 126-129°C; Ausb. 44 %.

6. 2-([4-[3-(4-Benzoyl-piperidin-1-yl)-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol-trihydrochlorid

Nach der im Beispiel 1) und 3) angegebenen Arbeitsweise erhält man mit 4-Benzoylpiperidin nach Überführung ins Hydrochlorid mit konz. Salzsäure in Isopropanol die Titelverbindung; Schmp. 180-182°C Zers.; Ausb. 63 %.

7. 2-([4-[3-[4-(5-Dimethylaminomethyl-furan-2-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol-pentahydrochlorid

Nach der im Beispiel 1), 3) und 6) angegebenen Arbeitsweise erhält man mit N-(5-Dimethylaminomethyl-furan-2-yl-methyl)-piperazin die Titelverbindung; Schmp. 150°C Zers.; Ausb. 63 %; farblose Kristalle.

8. 2-([3-Methyl-4-[3-[4-[(4-methyl)-thiazol-5-yl]-2-ethyl]-piperazin-1-yl]-propylthio]-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol-trihydrochlorid

Nach der im Beispiel 1), 3) und 6) angegebenen Arbeitsweise erhält man mit N-[(4-Methyl-thiazol-5-yl)-2-ethyl]-piperazin die Titelverbindung; Schmp. 120°C Zers.; Ausb. 57 %.

9. 2-([4-[3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-propylthio]-3-methoxy-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol-trihydrochlorid

Nach der im Beispiel 1), 3) und 6) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methoxy-2-pyridinyl]methyl]-

thio)-1H-benzimidazol mit N-Benzylpiperazin und anschließenden Überführung ins Hydrochlorid die Titelverbindung; Schmp. 180°C Zers.; farblose Kristalle; Ausb. 59 % d.Th.

10. 2-([4-[3-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-propylthio]-3-methoxy-2-pyridinyl]-methylthio)-1H-benzimidazol

Nach der im Beispiel 1) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methoxy-2-pyridinyl]methylthio)-1H-benzimidazol mit N-Benzylpiperidin die Titelverbindung; beiges Pulver; Schmp. 73-75°C (wasserhaltig).

11. 2-([4-[3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)-propylthio]-3-methoxy-2-pyridinyl]-methylthio)-1H-benzimidazol-trihydrochlorid

Nach der im Beispiel 1), 3) und 6) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methoxy-2-pyridinyl]methylthio)-1H-benzimidazol mit N-Phenylpiperazin und nachfolgende Überführung ins Hydrochlorid in Aceton die Titelverbindung; farblose Kristalle; Schmp. 105°C Zers.; Ausb. 73 %.

12. 2-([4-[3-[4-(5-Chlorthiophen-2-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl)methyl-sulfinyl)-1H-benzimidazol

0,7 g (1,28 mmol) 2-([4-[3-[4-(5-Chlorthiophen-2-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl)methyl-thio)-1H-benzimidazol werden in einem Gemisch aus 15 ml Dioxan und 2,57 ml (5,14 mmol) 2 M NaOH gelöst. 1,63 ml (3,2 mmol) 12 %ige Natriumhypochloritlösung werden während 30 Min. langsam zugetropft. Anschließend werden 2 ml 1 M Natriumthiosulfatlösung zugegeben. Man läßt 10 Min. bei RT rühren. Das Dioxan wird abgezogen. Der Rückstand wird mit Natriumdihydrogenphosphatlösung neutralisiert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigester/Methanol/konz. Ammoniak = 8,5/1/0,5 über Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung kristallisiert beim Einengen. Ausb. 0,3 g (42 % d.Th.) Schmp. 54-58°C.

13. 2-([4-[3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl]-methylthio)-5-fluor-1H-benzimidazol dihydrochlorid

Nach der in Beispiel 1) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methylthio)-5-fluor-1H-benzimidazol mit N-Benzylpiperazin die Titelverbindung als beiges Pulver. Ausb. 80 %, Schmp. 130-133°C.

14. 2-([4-[3-[4-(5-Chlorthiophen-2-yl-methyl)-piperazin-1-yl]-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl]-methylthio)-5-fluor-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methylthio)-5-fluor-1H-benzimidazol mit N-(5-Chlorthiophen-1-yl-methyl)-piperazin nach Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Methanol/Ammoniak = 19:1:0,1) und nachfolgende Kristallisation aus Diisopropylether die Titelverbindung als beiges Pulver; Ausb. 20 %, Schmp. 116-119°C.

15. 2-([4-[3-[4-(5-Chlorthiophen-2-yl-methyl)-piperazin-1-yl]-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl]-methylthio)-5,6-difluor-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methylthio)-5,6-difluor-1H-benzimidazol mit N-(5-Chlorthiophen-1-yl-methyl)-piperazin und nachfolgende Kristallisation aus Essigester die Titelverbindung als beiges Pulver; Ausb. 50 %, Schmp. 79-82°C.

16. 2-([4-[3-[4-(5-Chlorthiophen-2-yl-methyl)-piperazin-1-yl]-propylthio]-3-methyl-2-pyridinyl]-methylthio)-5-fluor-6-methoxy-1H-benzimidazol difumarat

Nach der in Beispiel 1) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methylthio)-5-fluor-6-methoxy-1H-benzimidazol mit N-(5-Chlorthiophen-1-yl-methyl)-piperazin nach Extraktion mit Essigester, Einengen der organischen Extrakte und nachfolgende Kristallisation mit 2 Äquivalenten Fumarsäure aus heißem Aceton die Titelverbindung als beiges Pulver; Ausb. 45 %, Schmp. 141-146°C.

Ausgangsverbindungen

A1. 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio)-1H-benzimidazol

Zu einer Lösung von 2-Mercapto-1H-benzimidazol (1,5 g/10 mMol) in 40 ml Ethanol und 21 ml 1 n Natronlauge wird ein Äquivalent 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methylpyridin-hydrochlorid (gelöst in 10 ml Wasser) innerhalb von 20 Min. bei 40°C zugetropft. Man rührt anschließend 2 - 3 h bei 50-60°C und weitere 3 - 4 h bei Raumtemperatur, destilliert Ethanol am Rotationsverdampfer (1 kPa/40°C) ab, extrahiert 3 mal mit je 20 ml Dichlormethan, wäscht mit 0,1 n Natronlauge, trocknet über Kaliumcarbonat und engt im Vakuum vollständig ein. Zur Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 20:1); die gesammelten reinen Fraktionen werden gemeinsam im Vakuum eingengt und aus Dichlormethan/Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Anschließend wird aus Methanol/Toluol umkristallisiert. Ausbeute 2,67 g (74 %) der Titelverbindung als farbloser Feststoff vom Schmp. 112-114°C.

A2. 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methylpyridin-hydrochlorida) 2,3-Dimethyl-4-(3-hydroxypropylthio)pyridin-N-oxid

Zu 50 ml trockenem N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 6 g (60 %iges) NaH portionsweise zugegeben, es wird 15 Min. gerührt, 9,5 g (0,11 Mol) 3-Hydroxy-propylmercaptan werden innerhalb von 20 Min. zudosiert und es wird erneut 30 Min. bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt. Anschließend tropft man innerhalb von 20 Min. eine Lösung von 14,4 g (0,1 Mol) 4-Chlor-2,3-dimethylpyridin-N-oxid in 100 ml NMP zu, rührt die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur, anschließend 1 h bei 70°C und danach noch 1 h bei 100°C.

Nach beendeter Umsetzung läßt man abkühlen, verdünnt mit 500 ml Wasser und extrahiert 4 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und aus Toluol kristallisiert. Nach Umkristallisation aus Methanol/To-

luol erhält man die Titelverbindung als beigen Feststoff vom Schmp. 106-107°C (sublimiert): Ausb.: 68 % d.Th.

b) 2-Hydroxymethyl-4-(3-hydroxypropylthio)-3-methylpyridin

Man löst das unter a) erhaltene gelbe Öl in 100 ml Essigsäureanhydrid, und rührt 2 h bei 100°C. Nach Einengen im Vakuum wird der braune, ölige Rückstand in einer Kugelrohrdestillationsapparatur destilliert und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Das ölige Destillat wird in 100 ml 2 n Natronlauge und 100 ml Isopropanol 2 h unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt, Isopropanol abdestilliert, der Rückstand 3 mal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 5,0 g 2-Hydroxymethyl-4-(3-hydroxypropylthio)-3-methylpyridin, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird. Aus Isopropanol läßt sich mit konz. Salzsäure ein Monohydrochlorid der Titelverbindung herstellen; Schmp. 188-190°C (Zers.).

c) 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methylpyridin-hydrochlorid

5,0 g des Öls aus b) werden in Dichlormethan (100 ml) gelöst, 4 Äquivalente Thionylchlorid zugetropft und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Man engt vollständig ein und erhält 4,5 g der Titelverbindung als öligen, allmählich kristallisierenden Rückstand. Kristallisation aus Isopropanol/Diisopropylether liefert d. Titelverbindung als farblosen Feststoff; Schmp. 142-144°C (Zers.).

B1. 2-[[[4-(2-Chlorethylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio]-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel A1. angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2-Mercapto-1H-benzimidazol mit 4-(2-Chlorethylthio)-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid und NaOH nach Kristallisation aus Essigester die Titelverbindung (62 % d.Th.) als farblosen Feststoff vom Schmp. 178-180°C.

B2. 4-(2-Chlorethylthio)-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid**a) 2,3-Dimethyl-4-(2-hydroxyethylthio)pyridin-N-oxid**

Nach der in Beispiel A2.a) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4-Chlor-2,3-dimethylpyridin-N-oxid mit 2-Mercaptoethanol und Natriumhydrid die Titelverbindung als öligen Rückstand, der ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wird.

b) 4-(2-Hydroxyethylthio)-2-hydroxymethyl-3-methylpyridin

Nach der in Beispiel A2.b) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung des unter a) erhaltenen Öls mit Essigsäureanhydrid und anschließender Verseifung mit NaOH die Titelverbindung als öligen Rückstand, der ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wird.

c) 4-(2-Chlorethylthio)-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid

Nach der in Beispiel A2.c) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung des unter b) erhaltenen Öls mit Thionylchlorid die Titelverbindung als öligen Rückstand, der als Lösung in Ethanol direkt zur Umsetzung mit 2-Mercaptobenzimidazol eingesetzt wird.

C1. 2-([4-(3-Chlorpropylthio)-3-methoxy-2-pyridinyl]methylthio)-1H-benzimidazol-dihydrochlorid

2-Mercapto-1H-benzimidazol (10 g) und 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methoxypyridin-hydrochlorid (1 Equivalent) werden in 150 ml Isopropanol und 15 ml Wasser 5 h bei 80°C gerührt, abgekühlt, vom ausgefallenen Feststoff filtriert und aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung als hellbraunes Pulver; Schmp. 117-119°C (Zers.); Ausb.: 67 % d.Th.

C2. 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methoxy-pyridin-hydrochlorid

Nach der im Beispiel A2.a), b) und c) beschriebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 4-Chlor-3-methoxy-2-methylpyridin-N-oxid die Titelverbindung als langsam kristallisierendes Öl, das direkt weiter umgesetzt wird.

D1. 2-[[[4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio]-1H-imidazo-[4,5-b]-pyridin-dihydrochlorid

Nach der im Beispiel C1. beschriebenen Arbeitsweise erhält man bei der Umsetzung von 2-Mercapto-1H-imidazo-[4,5-b]-pyridin mit 2-Chlormethyl-4-(3-chlorpropylthio)-3-methyl-pyridin-hydrochlorid die Titelverbindung als farbloses Pulver; Schmp. 186-188°C; Ausb.: 88 % d.Th.

E1. 2-[[[4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio]-5-fluor-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel A1. angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 5-Fluor-2-mercapto-1H-benzimidazol mit 4-(2-Chlorethylthio)-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid und NaOH nach Kristallisation aus Isopropanol die Titelverbindung (94 % d.Th.) als farblosen Feststoff vom Schmp. 188-191°C.

F1. 2-[[[4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio]-5,6-difluor-1H-benzimidazol dihydrochlorid

Nach der in Beispiel A1. angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 5,6-Difluor-2-mercapto-1H-benzimidazol mit 4-(2-Chlorethylthio)-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid und NaOH nach Kristallisation aus Essigester die Titelverbindung (90 % d.Th.) als farblosen Feststoff vom Schmp. 205°C.

G1. 2-[[[4-(3-Chlorpropylthio)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]thio]-5-fluor-6-methoxy-1H-benzimidazol dihydrochlorid

Nach der in Beispiel A1. angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 5-Fluor-6-methoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol mit 4-(2-Chlorethylthio)-2-chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid und NaOH nach Kristallisation aus Essigester die Titelverbindung (96 % d.Th.) als farblosen Feststoff vom Schmp. 203-205°C.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gegen Helicobacter-Bakterien gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als Wirkstoffe für die Behandlung von Krankheiten, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugern, insbesondere Menschen, die an Krankheiten erkrankt sind, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Individuum eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung solcher Krankheiten eingesetzt werden, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel zur Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Von den Helicobacter-Stämmen, gegenüber denen sich die Verbindungen der Formel I als wirksam erweisen, sei insbesondere der Stamm Helicobacter pylori erwähnt.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I und ihre Salze (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Emulsionen, Sus-

pensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vor-
teilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet
sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemit-
teln, Gelbildnern, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern kön-
nen beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäu-
mer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farb-
stoffe oder Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine)
verwendet werden.

Die Wirkstoffe können beispielsweise parenteral (z.B. intravenös) oder ins-
besondere oral appliziert werden.

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin die Wirkstoffe in einer Tagesdo-
sis von etwa 0,2 bis 50, vorzugsweise 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, ge-
gebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 2 bis 6 Einzelgaben zur Erzie-
lung des gewünschten Ergebnisses verabreicht.

In diesem Zusammenhang ist als erfindungswesentlicher Aspekt besonders zu
erwähnen, daß sich die Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0
bedeutet, gegenüber Helicobacter-Bakterien bereits bei Verabfolgung solcher
Dosen als wirksam erweisen, die unterhalb der Dosen liegen, die zur Erzie-
lung einer - therapeutischen Zwecken genügenden - Magensäuresekreptionshem-
mung eingesetzt werden müßten.

Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 1 bedeutet, besitzen - neben
ihrer Wirksamkeit gegen Helicobacter-Bakterien - auch eine ausgeprägte ma-
gensäuresekreptionshemmende Wirkung. Entsprechend können diese Verbindungen
auch zur Behandlung solcher Krankheiten eingesetzt werden, die auf einer
erhöhten Magensäuresekretion beruhen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in fixer oder freier Kombi-
nation zusammen mit einer die Magensäure neutralisierenden und/oder die Ma-
gensäuresekretion hemmenden Substanz und/oder mit einer für die klassische
Bekämpfung des Helicobacter pylori geeigneten Substanz verabfolgt werden.

Als die Magensäure neutralisierende Substanzen seien beispielsweise Natriumhydrogencarbonat oder andere Antacida (wie Aluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat oder Magaldrat) genannt. Als die Magensäuresekretion hemmende Substanzen seien beispielsweise H_2 -Blocker (z.B. Cimetidin, Ranitidin), H^+/K^+ -ATPase-Hemmstoffe (z.B. Lansoprazol, Omeprazol oder insbesondere Pantoprazol) sowie sogenannte periphere Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin) genannt.

Als für die klassische Bekämpfung des *Helicobacter pylori* geeignete Substanzen seien insbesondere antimikrobiell wirksame Substanzen wie beispielsweise Penicillin G, Gentamycin, Erythromycin, Nitrofurazon, Tinidazol, Nitrofurantoin, Furazolidon, Metronidazol und insbesondere Amoxycillin, oder aber auch Wismutsalze wie z.B. Wismutcitrat genannt.

Biologische Untersuchungen

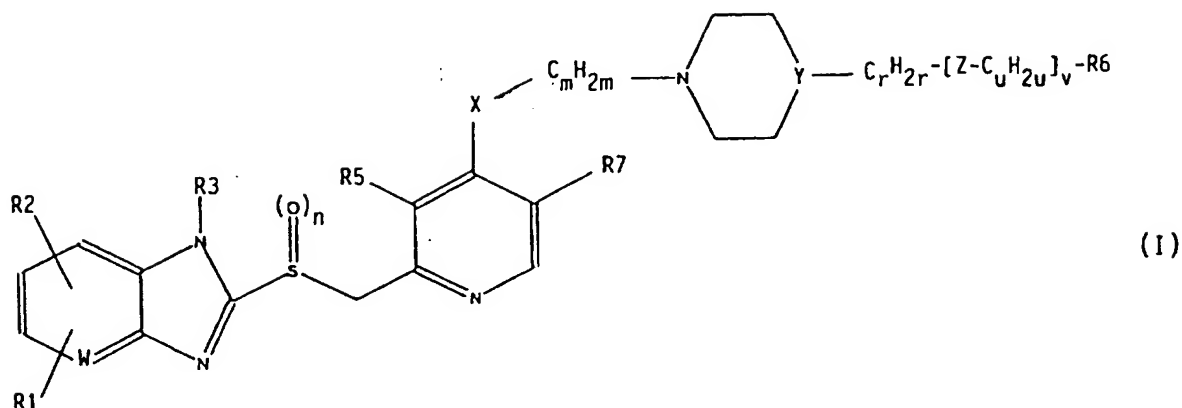
Die Verbindungen der Formel I wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit gegenüber *Helicobacter pylori* in Anlehnung an die von Tomoyuki Iwahi et al. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991, 490-496) beschriebene Methodik unter Verwendung von Columbia-agar (Oxoid) und bei einer Wachstumsperiode von 4 Tagen untersucht. Für die untersuchten Verbindungen ergaben sich hierbei die in der nachfolgenden Tabelle A aufgeführten ca. MIC 50-Werte (die angegebenen Nummern der Verbindungen stimmen mit den Beispielsnummern in der Beschreibung überein).

TABELLE A

| Verbindung | ca. MIC 50 |
|------------|----------------------|
| Nr. | ($\mu\text{g/ml}$) |
| 1 | $\leq 0,5$ |
| 2 | $\leq 0,5$ |
| 3 | $\leq 0,5$ |
| 4 | $\leq 0,5$ |
| 5 | $\leq 0,5$ |
| 6 | $\leq 0,5$ |
| 7 | $\leq 0,5$ |
| 8 | $\leq 0,5$ |
| 9 | $\leq 0,5$ |
| 10 | $\leq 0,5$ |
| 11 | $\leq 0,5$ |

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
 R2 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,
 R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, durch R4 substituiertes 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 2-4C-Alkenylcarbonyl, Halogen-1-4C-alkylcarbonyl, N(R14)R15-1-4C-alkylcarbonyl, Di-1-4C-alkylcarbonyl oder 1-4C-Alkylsulfonyl bedeutet,
 R4 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Carboxy, 1-4C-Alkoxy carbonyl oder -N(R14)R15 bedeutet,
 R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R6 einen durch R8 und R9 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiazolin, Isothiazol, Imidazol, Imidazolin, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol, Thiadiazol-1-oxid, Oxadiazol, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Triazin, Pyridon, Benzimidazol, Imidazopyridin, Benzthiazol und Benzoxazol,
 R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro, Guanidino, Carboxy, 1-4C-Alkoxy carbonyl, durch R10 substituiertes 1-4C-Alkyl oder -N(R11)R12 bedeutet,
 R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,

R10 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, Carboxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder -N(R11)R12 bedeutet, wobei

R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder -CO-R13 und

R12 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei

R11 und R12 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,

R13 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R14 1-4C-Alkyl und

R15 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei

R14 und R15 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,

W CH oder N bedeutet,

X O (Sauerstoff), N-1-4C-Alkyl oder S (Schwefel) bedeutet,

Y N oder CH bedeutet,

Z O (Sauerstoff), CO (Carbonyl), S (Schwefel) oder SO₂ bedeutet,

m eine Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

r eine Zahl von 0 bis 5 bedeutet,

u eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet und

v die Zahl 0 oder 1 bedeutet

und ihre Salze,

wobei

R6 nicht die Bedeutung Benzol hat, wenn R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und v die Zahl 0 bedeutet,

r nicht die Zahl 0 bedeutet, wenn Y N und Z O, S oder SO₂ bedeutet,

Z nicht SO₂ bedeutet, wenn u die Zahl 0 und v die Zahl 1 bedeutet, und wobei

R6 nicht einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z O, S oder SO₂, v die Zahl 1 und u die Zahl 0 bedeutet.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,

R2 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

R3 Wasserstoff, durch R4 substituiertes 1-4C-Alkyl, N(R14)R15-1-4C-alkyl-carbonyl oder 1-4C-Alkylsulfonyl bedeutet,

- R4 -N(R14)R15 bedeutet,
R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R6 einen durch R8 und R9 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyrimidin und Pyridon,
R7 Wasserstoff bedeutet,
R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro oder durch R10 substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,
R9 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder Fluor bedeutet,
R10 -N(R11)R12 bedeutet, wobei
R11 1-4C-Alkyl und
R12 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
R11 und R12 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
R14 1-4C-Alkyl und
R15 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei
R14 und R15 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Piperidino- oder Morpholinorest darstellen,
W CH oder N bedeutet,
X O (Sauerstoff) oder S (Schwefel) bedeutet,
Y N oder CH bedeutet,
Z O (Sauerstoff), CO (Carbonyl), S (Schwefel) oder SO₂ bedeutet,
m eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet,
n die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet,
u eine Zahl von 0 bis 2 bedeutet und
v die Zahl 0 oder 1 bedeutet
und ihre Salze,
wobei
R6 nicht die Bedeutung Benzol hat, wenn R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und v die Zahl 0 bedeutet,
r nicht die Zahl 0 bedeutet, wenn Y N und Z O, S oder SO₂ bedeutet,
Z nicht SO₂ bedeutet, wenn u die Zahl 0 und v die Zahl 1 bedeutet,
und wobei
R6 nicht einen über N (Stickstoff) gebundenen Cyclus oder Bicyclus bedeutet, wenn Z O, S oder SO₂, v die Zahl 1 und u die Zahl 0 bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Wasserstoff bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R5 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 einen durch R8 und R9 substituierten Cyclus oder Bicyclus bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzol, Furan, Thiophen, Thiazol, Pyridin und Pyrimidin,

R7 Wasserstoff bedeutet,

R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen oder durch R10 substituiertes 1-4C-Alkyl bedeutet,

R9 Wasserstoff bedeutet,

R10 -N(R11)R12 bedeutet, wobei

R11 1-4C-Alkyl und

R12 1-4C-Alkyl bedeutet,

W CH bedeutet,

X S (Schwefel) bedeutet,

Y N oder CH bedeutet,

Z CO (Carbonyl) oder S (Schwefel) bedeutet,

m die Zahl 3 bedeutet,

n die Zahl 0 bedeutet,

r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet,

u die Zahl 0 bedeutet und

v die Zahl 0 oder 1 bedeutet

und ihre Salze,

wobei

R6 nicht die Bedeutung Benzol hat, wenn R5 1-4C-Alkyl und v die Zahl 0 bedeutet,

und wobei

r nicht die Zahl 0 bedeutet, wenn Y N und Z S bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin v die Zahl 1 bedeutet, Z CO (Carbonyl) bedeutet, r die Zahl 0 bedeutet und u die Zahl 0 bedeutet.

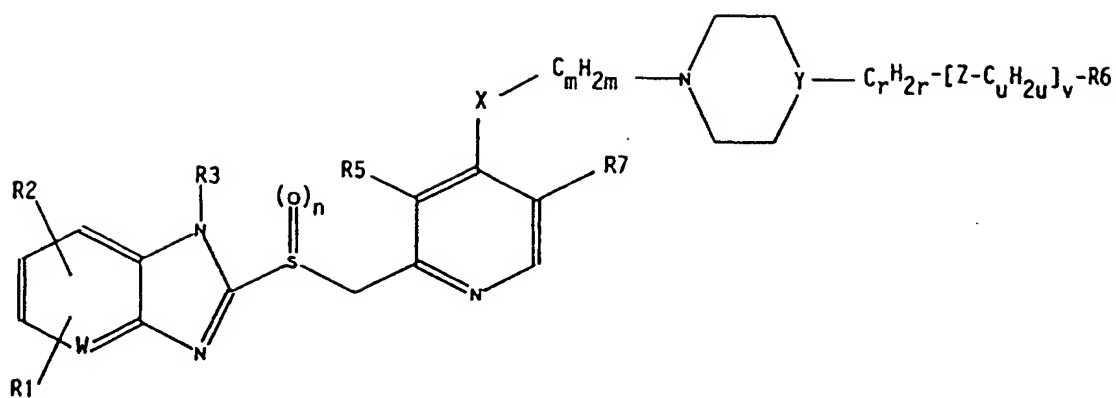
5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin v die Zahl 1 bedeutet, Z S (Schwefel) bedeutet, Y N bedeutet, r die Zahl 2 oder 3 bedeutet und u die Zahl 0 oder 1 bedeutet.
6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin v die Zahl 0 bedeutet und r eine Zahl von 0 bis 3 bedeutet.
7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R5 1-4C-Alkoxy und R6 durch R8 und R9 substituiertes Benzol bedeutet.
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) Mercaptobenzimidazole der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt II), worin W, R1, R2 und R3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Picolinderivaten III (siehe beigefügtes Formelblatt II), worin R5, R6, R7, X, Y, Z, m, r, u und v die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt oder daß man
 - b) Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt II), worin W, R1, R2, R3, R5, R7, X und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, n, die Zahl 0 bedeutet und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt II), worin R6, Y, Z, r, u und v die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder daß man
 - c) Verbindungen der Formel VI (siehe beiliegendes Formelblatt III), worin W, R1, R2, R3, R5, R7 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Hal ein Halogenatom darstellt, mit Verbindungen VII (siehe beigefügtes Formelblatt III), worin R6, X, Y, Z, m, r, u und v die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder daß man
 - d) Benzimidazole der Formel VIII (siehe beiliegendes Formelblatt III), worin R1, R2, R3 und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben

und A eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Pyridinen der Formel IX (siehe beiliegendes Formelblatt III), worin R5, R6, R7, X, Y, Z, m, r, u und v die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und

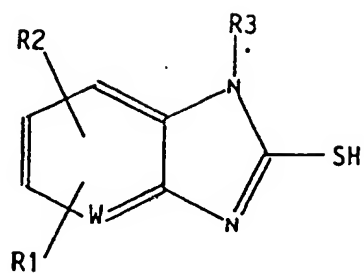
(falls Verbindungen der Formel I mit $n=1$ oder 2 und/oder $Z=SO_2$ die gewünschten Endprodukte sind), daß man anschließend die erhaltenen Verbindungen mit $n=0$ und/oder $Z=S$ oxydiert, und/oder daß man erhaltene Verbindungen gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt und/oder daß man erhaltene Salze gewünschtenfalls anschließend in die freien Verbindungen überführt.

9. Anwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihren pharmakologisch verträglichen Salzen bei der Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

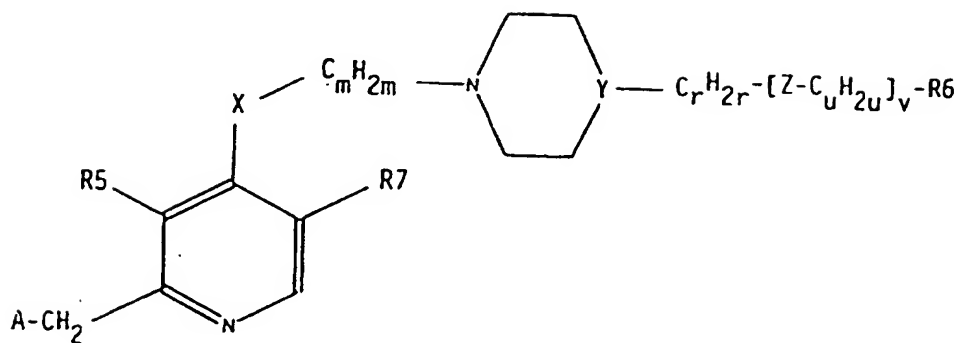
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.



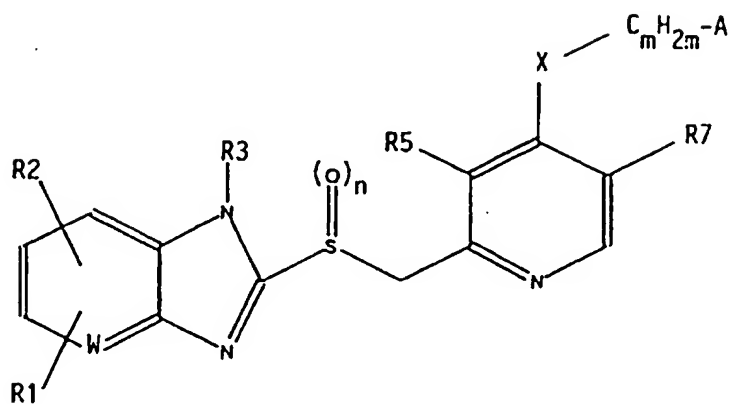
(I)



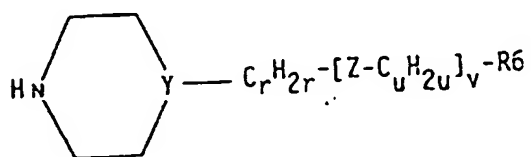
(II)



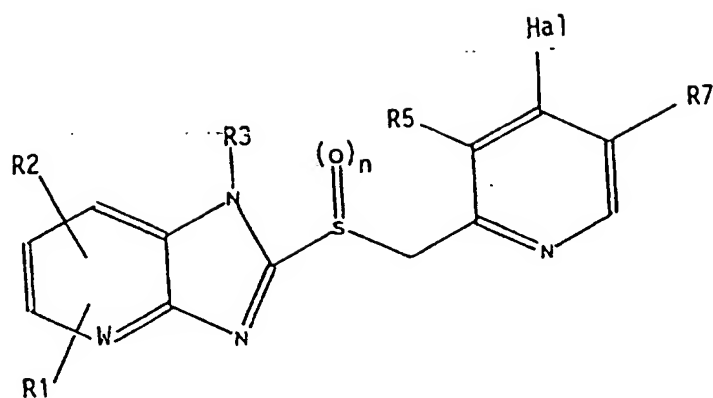
(III)



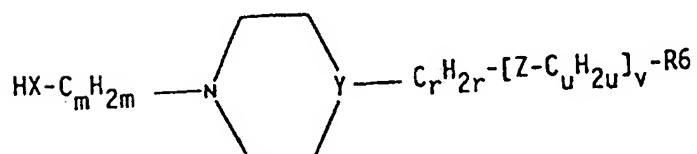
(IV)



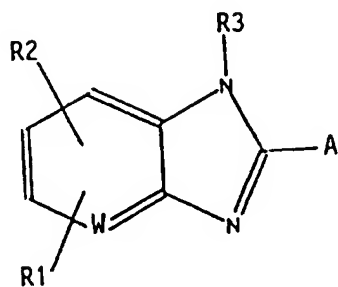
(V)



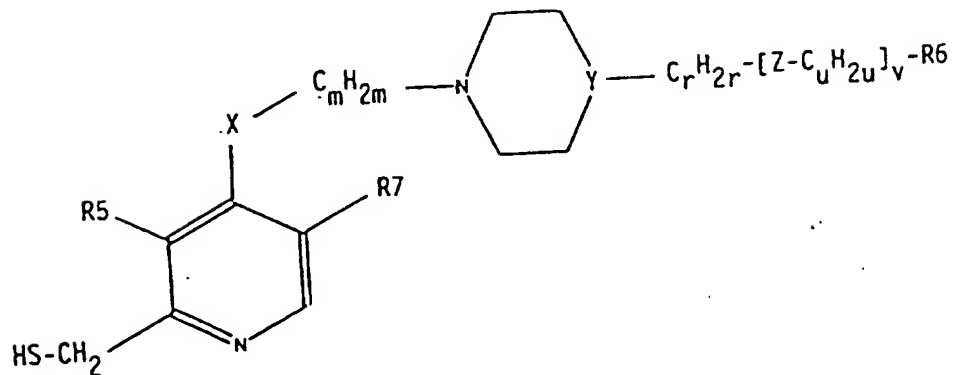
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/02848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D401/12 A61K31/415 A61K31/44 A61K31/445 A61K31/495
C07D401/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO, A, 93 24480 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 9 December 1993 cited in the application see the abstract and page 54, compounds n° 306 and 307 ---- | 1, 2, 6, 9, 10 |
| A | EP, A, 0 567 643 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 3 November 1993 cited in the application see the whole document ----- | 1-10 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 1995

Date of mailing of the international search report

20.11.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/2848

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 9 is directed to a method for treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02848

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--------------------------------|----------------------|
| WO-A-9324480 | 09-12-93 | CA-A- 2136993 EP-A- 0644191 | 09-12-93 22-03-95 |
| EP-A-0567643 | 03-11-93 | WO-A- 9212976 | 06-08-92 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 95/02848

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D401/12 A61K31/415 A61K31/44 A61K31/445 A61K31/495
C07D401/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D417/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | WO,A,93 24480 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 9. Dezember 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe die Zusammenfassung und Seite 54, die Verbindungen Nr. 306 und 307 --- | 1,2,6,9, 10 |
| A | EP,A,0 567 643 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 3. November 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----- | 1-10 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. November 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers bezieht, wurde die Recherche im Hinblick auf die angeführten Wirkungen der Verbindung durchgeführt.
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02848

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO-A-9324480 | 09-12-93 | CA-A- 2136993 EP-A- 0644191 | 09-12-93 22-03-95 |
| EP-A-0567643 | 03-11-93 | WO-A- 9212976 | 06-08-92 |